

**Sind nichtsignifikante Keimzahlen im
im Mittelstrahlurin
bei chronischen Harnwegsinfektionen
diagnostisch verwertbar?**

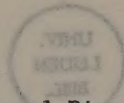
Margot Grau

1974

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. K. Betke

Sind nichtsignifikante Keimzahlen im Mittel-
strahlurin bei chronischen Harnwegsinfektionen
diagnostisch verwertbar?



Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margot Grau

aus Konstanz



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Marget
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Betke
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 4. 1974

	Seite
I. Einleitung	1
II. Zielsetzung und Methodik	2
1. Zielsetzung	2
2. Methodik	3
III. Ergebnisse	4
1. Ergebnisse der Beobachtung	4
2. Ergebnisse der Experimente	5
IV. Diskussion	6
V. Zusammenfassung	7
VI. Literaturverzeichnis	8
VII. Anhang	9

Herrn Professor Dr. med. W. MARGET, Leiter der Abteilung für antimikrobielle Therapie an der Kinderklinik der Universität, möchte ich für die Überlassung des Themas verbindlichst danken.

Besonders dankbar bin ich Herrn Dr. med. F.D. DASCHNER für seine jederzeit gewährte Unterstützung und produktive Kritik.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	3
A. Krankengut	3
B. Untersuchungsmethoden	3
C. Auswertungsmethoden	6
III. Ergebnisse	7
A. Gesamtzahl der Keimisolierungen	7
B. Infektion und Kontamination bei nichtsignifikanten Keimzahlen	8
C. Abhängigkeit der Keimzahlhöhe vom Zeitpunkt der Urinentnahme	11
D. Nicht signifikante Monokulturen bei Knaben und Mädchen	12
E. Höhe der nicht signifikanten Keimzahlen bei Kontamination und Infektion	12
F. Leukozytenzahlen bei nicht signifikanten Monokulturen	13
G. Klinische Symptome bei nicht signifikanten Monokulturen	15
H. Röntgenbefunde bei nicht signifikanten Keimzahlen	16
I. Auswirkungen der Therapie auf die Höhe der Keimzahlen	17
J. Beispiele für das Auftreten von nicht signifikanten Keimzahlen anhand von drei Fällen	17
IV. Diskussion	22
V. Zusammenfassung	27
VI. Literatur	29
VII. Lebenslauf	33

I. Einleitung

Eine der häufigsten Infektionen im Kindesalter ist die Harnwegsinfektion. Da sie sich selten nur auf den unteren Harntrakt beschränkt, sondern auch das Nierenparenchym befällt, ist sie häufig die Quelle einer chronisch rezidivierenden und fortschreitenden Pyelonephritis (PN). Diese wird als interstitielle Nephritis definiert (36). Sie kann letzten Endes zu Hochdruck, Urämie und pyelonephritischer Schrumpfnieren führen, welche einen frühzeitigen Tod bewirken können. Ein ausgesprochener Häufigkeitsgipfel klinischer Manifestation wurde bei Säuglingen festgestellt (14). So waren bei 2-4,5 % von Autopsien bei Kindern Pyelonephritiden die Todesursache (1).

Zwei der wichtigsten Parameter für die Diagnose sind Leukozyturie und Bakteriurie. Insbesondere das zahlenmäßig gehäufte Auftreten von Bakterien im Urin liefert meist den Hinweis, daß tatsächlich eine bakterielle Infektion vorliegt. Dabei kommt es darauf an, wie der Urin gewonnen wird. Es gibt drei gängige Methoden, und zwar die suprapubische Blasenpunktion (sBP), die Katheterisierung und die Gewinnung von Mittelstrahlurin (MSU). Bei Katheterisierung und Mittelstrahlurin ist die Möglichkeit einer Kontamination gegeben, da die Urethra physiologischerweise von Bakterien besiedelt ist, einerseits von harmlosen Saprophyten, andererseits von solchen Keimen, die zu den Erregern einer Harnwegsinfektion gehören (5).

Um die diagnostische Unsicherheit, die bei der Gewinnung von Mittelstrahlurin durch eine Kontamination unvermeidlich ist, weitgehend auszuschalten, hat Kass bei klinisch kranken Patienten als zuverlässigen Parameter einer HWI eine Keimzahl einer Spezies von $> 10^5$ festgesetzt: "If the number of bacteria are counted in the urines of patients in whom the

housestaff has diagnosed pyelonephritis, bacterial counts greater than 100 000 bacteria per milliliter are found in 95 % of specimens ." (11) Er sagt aber auch, daß Keimzahlen unter 10^5 /ml meist durch Kontamination bedingt sind. Man bezeichnet deshalb Keimzahlen unter 10^5 /ml als "nichtsignifikante" Keimzahlen und solche mit mehr als 10^5 /ml als "signifikante" Keimzahlen, was im Englischen letztlich nicht mehr besagt als "klinisch bedeutsam"; das gleiche gilt nach DUDEN auch für den deutschen Sprachgebrauch.

Im Laufe der Beobachtung von Kindern mit chronischer Harnwegsinfektion in unserer Pyelonephritis-Ambulanz wurde ein gehäuftes Auftreten von "nichtsignifikanten" Keimzahlen beobachtet, von denen wir glaubten, daß ihnen doch wohl eine Bedeutung zukommen kann. Dies gab Anlaß dazu, näher auf Keimzahlen unter 10^5 einzugehen. Es wurden speziell die Monokulturen berücksichtigt, da diese eindeutiger zu beurteilen sind.

In der vorliegenden Untersuchung wurde weiter die Abhängigkeit der klinischen Bedeutung der Keimzahl von der Erregerspezies einer näheren Betrachtung unterzogen (14).

II. Material und Methodik

A. Krankengut

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 238 Kinder aller Altersstufen herangezogen, bei denen eine chronische Harnwegsinfektion vorlag. Die Aufteilung nach Geschlecht ergab 54 Knaben (22,6 %) und 184 Mädchen (77,4 %). Sie stammten aus der speziell eingerichteten Pyelonephritissprechstunde, die sie in regelmäßigen Abständen besuchten; einige stammten auch aus stationärer Behandlung oder wurden nach einer Operation im Bereich der Harnwege überwacht. Insgesamt wurden 4120 Urinuntersuchungen durchgeführt, davon 76,7 % bei Mädchen und 23,3 % bei Knaben. Bei 2462 Kulturen konnten Keime isoliert werden, 1658 waren negativ.

Pro Kind fanden durchschnittlich 16 Untersuchungen statt, wobei die durchschnittliche Beobachtungsdauer 21 Monate betrug.

B. Untersuchungsmethoden

1. Uringewinnung

Zur Untersuchung wird der im allgemeinen Gebrauch in der Pädiatrie übliche Mittelstrahlurin gewonnen. Nach sorgfältiger Reinigung des äußeren Genitale fängt man die Urinportion aus der Mitte des Strahles auf. Die erste Portion wird nicht verwendet, da sie Keime enthalten kann, die entweder zur physiologischen Harnröhrenflora gehören, oder sich trotz Reinigung noch an der äußeren Urethramündung befinden.

Die beste Methode, um einen nicht kontaminierten Urin zu erhalten, ist die suprapubische Blasenpunktion (7), die aber bei einer so großen Anzahl von Patienten aus äußeren Gründen nicht routinemäßig durchgeführt werden kann. Sie wird deshalb nur in unklaren Fällen angewendet. Der Urin wird immer zur gleichen Tageszeit entnommen, und zwar um 14 Uhr. Ein früherer Zeitpunkt ist nicht möglich, da die Kinder zum Teil einen weiten Anreiseweg haben.

2. Urinuntersuchung

2.1. Mikroskopische Urinuntersuchung

Frischer, unzentrifugierter Urin wird unter dem Mikroskop in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer auf Leukozyten, Erythrozyten und andere Harnbestandteile, wie Kristalle und Zylinder untersucht.

Bei den Leukozyten gelten bei uns folgende Kriterien:

normal	0-20 Leukozyten/mm ³	
verdächtig	20-50	"
pathologisch	> 50	"

Bei den Erythrozyten gilt folgendes:

normal	0-5 Erythrozyten/mm ³	
verdächtig	5-10	"
pathologisch	> 10	"

2.2. Bakteriologische Urinuntersuchung

Es wird eine Oberflächenkultur mit 2 Platten und 2 Verdünnungen (1:10 und 1:100) als Doppelversuch angelegt. Als Nährboden verwendet man Blut- und Endoagar. Nach 18-stündiger Bebrütung bei 37° C werden die einzelnen Kolonien ausgezählt.

Es gelten folgende Kriterien:

normal	bis 10 ³	Keime/ml
verdächtig	10 ³ -10 ⁵	"
pathologisch	> 10 ⁵	"

Keimzahlen über 10^5 werden als signifikante Keimzahlen bezeichnet und sprechen für eine Infektion, Keimzahlen unter 10^5 sind nichtsignifikante Keimzahlen.

3. Blutuntersuchung auf Antikörper

Gegenüber den isolierten, als pathogen angesehenen Stämmen wurde der homologe Antikörpertiter mit Hilfe der indirekten Hämagglutination bestimmt (22).

4. Klinische Symptome

Folgende klinischen Symptome, die bei einer Harnwegsinfektion auftreten können, wurden im Laufe dieser Untersuchungen berücksichtigt:

- Fieber
- Übelkeit und häufigeres Erbrechen
- Blässe und Abgeschlagenheit
- schlechtes Gedeihen
- Bauchschmerzen und Schmerzen im Nierenlager
- Enuresis diurna und / oder nocturna
- Dysurie, Pollakisurie
- trüber, blutiger oder übelriechender Urin

5. Röntgendiagnostik

Zur Erkennung von angeborenen Mißbildungen des Harntraktes und Veränderungen im Verlauf der Erkrankung wird ein intravenöses Pyelogramm (IVP), ein Miktionscysturogramm (MCU) und ein Isotopennephrogramm (ING) angefertigt.

C. Auswertungsmethoden

1. Die verschiedenen Untersuchungsergebnisse wie Höhe der Keimzahl, mikroskopischer Urinbefund und klinische Symptome, sowie die dazugehörige Therapie werden bei jedem Patienten chronologisch geordnet, so daß der Krankheitsverlauf gut überschaubar ist.
2. Die Keimzahlen sämtlicher Patienten werden, nach Erreger geordnet, folgendermaßen zusammengefaßt:
 - a) Signifikante Keimzahlen in Monokulturen
 - b) Signifikante Keimzahlen von einer Spezies in Mischkulturen
 - c) Nichtsignifikante Keimzahlen in Monokulturen
 - d) Nichtsignifikante Keimzahlen in Mischkulturen
3. Die nichtsignifikanten Keimzahlen werden aufgeteilt in solche, die durch Infektion bedingt sind, und solche, die durch Kontamination entstanden sind.
Zur Unterscheidung von Infektion und Kontamination bei nichtsignifikanten Keimzahlen werden folgende Kriterien, sofern sie nicht isoliert auftreten, verwendet:
 - a) Pyurie (Leukozyten $> 50/\text{mm}^3$)
 - b) Klinische Symptome, die für eine Harnwegsinfektion sprechen (vgl. B.4.).
 - c) Anstieg des homologen Antikörpertiters
 - d) Die nicht signifikante Keimzahl tritt in einem Abstand von höchstens drei Wochen zwischen signifikanten Keimzahlen des gleichen Erregers auf.
 - e) Die nichtsignifikante Keimzahl folgt unmittelbar auf eine signifikante Keimzahl.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen werden nur noch Monokulturen berücksichtigt.

4. Die statistischen Berechnungen werden nach den im "Kleinen Lehrbuch für Statistik" von Haseloff und Hoffmann (6) angegebenen Formeln errechnet.

III. Ergebnisse

A. Gesamtzahl der Keimisolierungen

Sämtliche Keimzahlbefunde sind, nach Erregern getrennt, in Tabelle 1 aufgeführt.

Erreger	signifikante		nichtsignifikante	
	Mono-kult.	Misch-kult.	Mono-kult.	Misch-kult.
E. coli	374	100	155	236
Proteus-spezies	115	76	135	195
Enterokokken	55	32	94	190
Pseudomonas aeruginosa	128	54	48	60
Staphylokokkus albus	28	12	62	98
Streptokokken nicht Gr. A	18	6	24	15
Candida albicans	10	6	26	24
Klebsiella	43	14	2	27

Tabelle 1

Am häufigsten wurde *Escherichia coli* isoliert. An zweiter Stelle folgen die Erreger der *Proteus*-Gruppe, bei denen nach unseren Erfahrungen *Proteus mirabilis* weitaus überwiegt. Auffallend ist, daß Infektionen mit *Ps. aeruginosa* bevorzugt postoperativ auftreten, solche mit *Candida albicans* nach Katheterisierungen. Enterokokken treten im allgemeinen erst auf, wenn schon eine Infektion mit anderen Keimen stattgefunden hat.

B. Infektion und Kontamination bei nichtsignifikanten Keimzahlen

Werden die nichtsignifikanten Keimzahlbefunde nach den unter II. C.3 genannten Kriterien nach Infektion und Kontamination aufgeteilt, so erhält man die Ergebnisse, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Erreger	nichtsign. Mischkult.		nichtsign. Monokult.	
	Infektion	Kontamin.	Infektion	Kontamin.
E. coli	112	124	76	79
Proteus-Spezies	97	98	62	73
Enterokokken	36	154	24	70
Pseudomonas aeruginosa	41	19	40	8
Staph. albus	19	79	23	39
Streptokok. nicht Gr. A	2	13	8	16
Candida albicans	13	11	19	7
Klebsiella	8	19	--	2

Tabelle 2

Sowohl bei Monokulturen, als auch bei Mischkulturen zeigt es sich, daß der Anteil an Infektionen sehr hoch ist. Berücksichtigt man bei dieser Untersuchung nur die Monokulturen, deren prozentuale Aufteilung nach Infektion und Kontamination in Abb. 1 dargestellt ist, so zeigt Pseudomonas aeruginosa, gefolgt von Candida albicans, die höchste Infektionsrate. Bei diesen Erregern spielt das Kriterium der Leukozytenzahl eine Rolle, was in einem späteren Kapitel behandelt wird.

NICHTSIGNIFIKANTE KEIMZAHLBEFUNDE

KONTAMINATION — INFektion

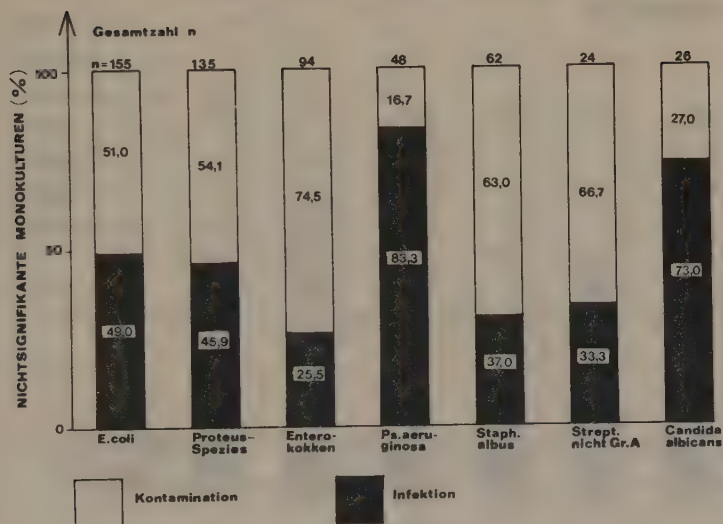


Abb. 1 : Prozentuale Verteilung von Kontamination und Infektion bei nichtsignifikanten Monokulturen.

In Abb. 2 ist das prozentuale Verhältnis von signifikanten und nichtsignifikanten Monokulturen zu sehen. Man erkennt, daß z.B. bei Infektionen E. coli, Ps. aeruginosa und Klebsiella meist in signifikanten Keimzahlen auftreten, Candida albicans dagegen eher in nichtsignifikanten, während Staphylokokken, Enterokokken und ganz besonders Streptokokken durch Kontamination in den Urin gelangen.

Eine Infektion mit Klebsiella tritt zwar bei Mischkulturen in 29,6 % der Fälle auf, über Monokulturen läßt sich aber nichts aussagen, da in unserem Material nur zwei Fälle dieser Art zu beobachten sind.

KEIMZAHLBEFUNDE BEI 238 PATIENTEN MIT CHRONISCHER HARNWEGSINFEKTION

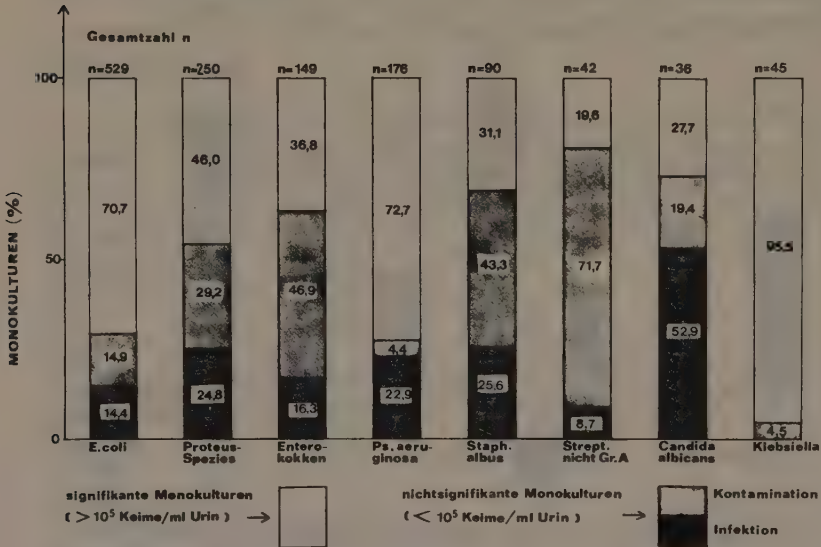


Abb. 2: Verhältnis der signifikanten zu den nichtsignifikanten Monokulturen bei den einzelnen Erregerspezies

Im Verlaufe dieser Untersuchungen hatten 25 Knaben, das sind 46,3 % aller Knaben, und 29 Mädchen, entsprechend 15,8 %, eine Obstruktion der Harnwege.

In Tabelle 3 sind signifikante und nichtsignifikante Monokulturen vom gesamten Krankengut, also mit und ohne Obstruktion aufgeführt.

Der häufigste Erreger einer obstruktiven Harnwegsinfektion ist Pseudomonas aeruginosa.

Nichtsignifikante Monokulturen bei Infektion mit Obstruktion kommen in 22 %, ohne in 25 % der Fälle vor. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($z = 1,11$).

Erreger	Obstruktion			
	sign.	mit nichtsign. KZ	sign.	ohne nichtsign.
E. coli	43	12	331	64
Proteus	36	6	79	56
Enterok.	6	2	49	22
Pseud.aerug.	111	30	17	10
Staph.	8	3	20	20
Strepto.	4	-	14	8
Cand.alb.	9	13	1	6
Klebsiella	13	-	30	-
Summe	230	66	541	186

Tabelle 3

C. Abhängigkeit der Keimzahlhöhe vom Zeitpunkt der Urinentnahme

Bei 9 Patienten wurde der Urin zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen, und zwar der erste Morgenurin zwischen 8 und 10 Uhr, der zweite Urin zwischen 14 und 16 Uhr. Es sollte festgestellt werden, ob sich die Höhe der Keimzahl im Laufe des Tages ändert. Das Ergebnis zeigt Tabelle 4.

Pat.-Nr.	Erreger	1. Urin Keime/ml	2. Urin
1	Pseud. aerug.	$>10^5$	$>10^5$
2	E. coli	$>10^5$	$>10^5$
3	E. coli	$>10^5$	$>10^5$
4	E. coli	$>10^5$	$>10^5$
5	E. coli	$>10^5$	$>10^5$
6	Prot. mir.	$>10^5$	$>10^5$
7	E. coli	$>10^5$	$>10^5$
8	Pseud. aerug.	$>10^5$	3000
9	Enterob. cloacae	$>10^5$	$>10^5$

Tabelle 4

Nur in einem Fall fiel die Keimzahl unter 10^5 .

D. Nichtsignifikante Monokulturen bei Knaben und Mädchen

In Abb. 3 ist zu sehen, daß der prozentuale Anteil der Kontaminationen bei Mädchen um 20,1 % höher liegt als bei Knaben, was statistisch als signifikant zu werten ist ($z = 4,3$).

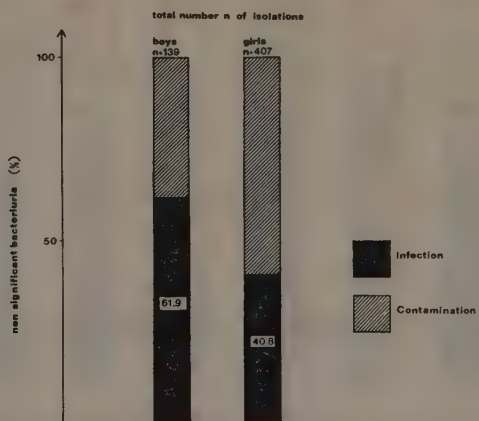


Abb. 3: Verhältnis (in %) von Kontamination und Infektion der nichtsignifikanten Keimzahlen bei Knaben und Mädchen, nach: Daschner, F., M. Grau et al. (37).

E. Höhe der nichtsignifikanten Keimzahlen bei Infektion und Kontamination

In diesem Kapitel soll untersucht werden, wie sich die nichtsignifikanten Keimzahlen in Bezug auf die Keimzahlenhöhe verteilen.

In Abb. 4 ist auf der Abszisse die Höhe der Keimzahlen, auf der Ordinate die Anzahl der nichtsignifikanten Monokulturen aufgetragen.

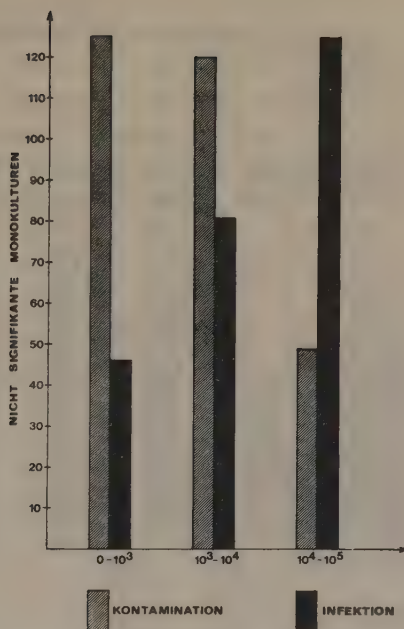


Abb. 4: Höhe der nichtsignifikanten Keimzahlen bei Kontamination und Infektion

Erwartungsgemäß zeigt es sich, daß die Häufigkeit von Infektionen mehr bei höheren Keimzahlen liegt, überraschenderweise zeigt sich aber auch, daß bei niedrigen Keimzahlen wie $1-10^3$ Keimen/ml etwa ein Viertel und bei allen nichtsignifikanten Keimzahlen sogar 46 % eine Infektion anzeigen.

F. Leukozytenzahlen bei nichtsignifikanten Monokulturen

Es soll die Höhe der Leukozytenausscheidung bei signifikanten und nichtsignifikanten Monokulturen verglichen werden. Welche Erreger bewirken eine starke Leukozyturie? In Abb. 5 zeigt die linke Säule bei den einzelnen Erregern den prozentualen Anteil verschiedener Leukozytenbefunde bei Keimzahlen über 10^5 /ml, die rechte Säule bei Keimzahlen unter 10^5 /ml, wobei nur Infektionen berücksichtigt sind.

LEUKOZYTENZAHLEN BEI SIGNIFIKANTEN UND NICHTSIGNIFIKANTEN KEIMZAHLEN (MONOKULTUREN)

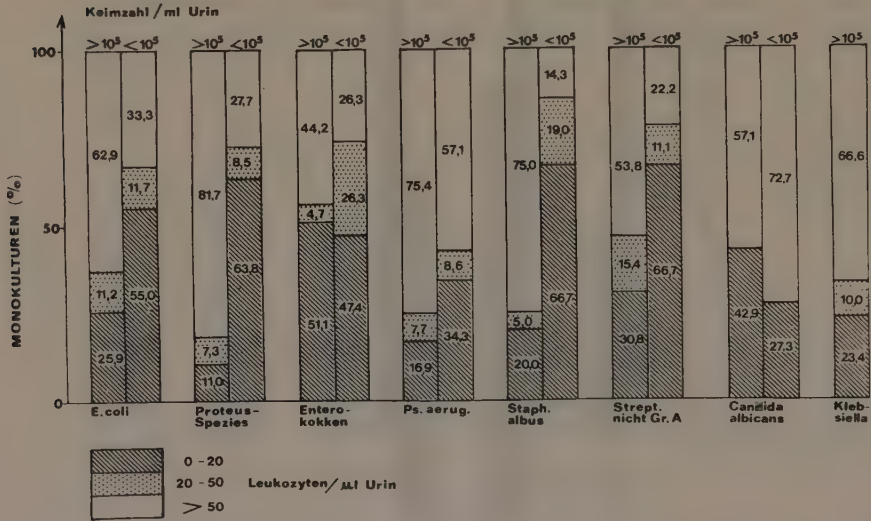


Abb. 5: Höhe der Leukozytenausscheidung bei signifikanten und nichtsignifikanten Monokulturen.

Signifikante Keimzahlen sind bevorzugt von hohen Leukozytenzahlen begleitet, aber auch ein beträchtlicher Teil der Urine zeigt normale Leukozyturie.

Hohe Leukozytenzahlen bei nichtsignifikanten Keimzahlen zeigen *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans*.

G. Klinische Symptome bei nichtsignifikanten Monokulturen

Vergleicht man die klinischen Symptome, die signifikante und nichtsignifikante Keimzahlen begleiten, so sieht man, daß ihr Auftreten, prozentual gesehen, mit 46 % bei nichtsignifikanten Keimzahlen und 50 % bei signifikanten Keimzahlen keinen statistisch signifikanten Unterschied ergibt ($z=2,2$) (Abb. 6).

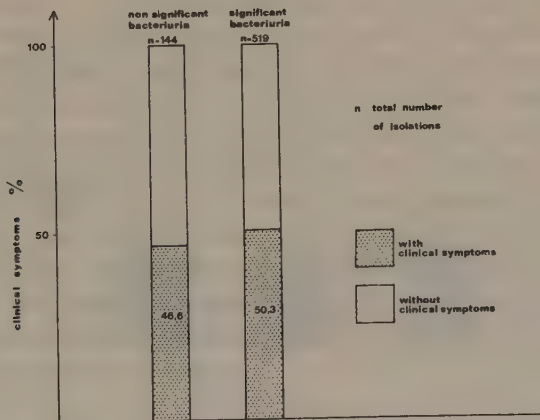


Abb. 6: Klinische Symptome bei signifikanten und nichtsignifikanten Keimzahlen, nach: Daschner, F., M. Grau et al. (37).

Erfahrungsgemäß zeigen Infektionen mit *Candida albicans* praktisch keine klinischen Symptome.

Anhand dieser Untersuchungen kann man sagen, daß die Hälfte aller Infektionen, seien es signifikante, seien es nichtsignifikante Keimzahlen, mit klinischen Symptomen einhergehen.

H. Röntgenbefunde bei nichtsignifikanten Keimzahlen

1. Zur Feststellung von pyelonephritischen Veränderungen und Anomalien wird ein intravenöses Pyelogramm angefertigt. Wie in Abb. 7 zu sehen ist, steht der Röntgenbefund in keinem Zusammenhang mit der Höhe der Keimzahl.

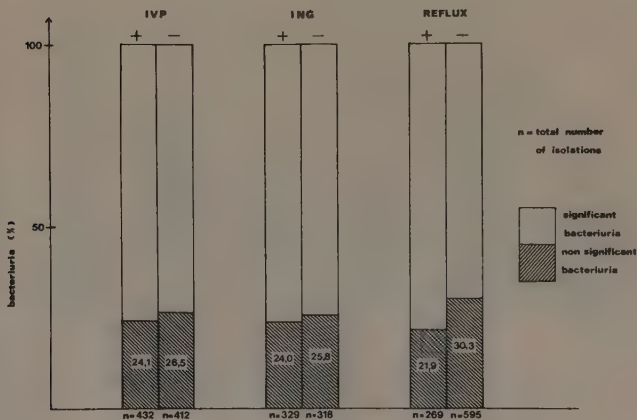


Abb. 7: Röntgenbefunde bei signifikanten und nichtsignifikanten Keimzahlen, nach: Daschner, F., M. Grau et al. (37).

2. Das gleiche ist der Fall beim Isotopennephrogramm (ING), das die Exkretionsfunktion der Niere darstellt. Auch hier zeigen die nichtsignifikanten Keimzahlen bei positivem und negativem ING-Befund keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens.
3. Zur Diagnostik eines vesikoureteralen Refluxes wird ein Miktionscysturogramm (MCU) angefertigt. Abb. 7 zeigt, daß hier der Anteil an nichtsignifikanten Keimzahlen bei positivem Befund geringer ist als bei negativem Befund, und zwar um 8,4 %. Nach statistischer Berechnung ist dies nicht als signifikant zu werten.

I. Auswirkungen der Therapie auf die Höhe der Keimzahl

Bei chronisch-rezidivierender Pyelonephritis wird eine Langzeittherapie mit Antibiotika durchgeführt. Drei Tage vor der nächsten Untersuchung wird das Medikament abgesetzt. Die Legende "keine Therapie" bedeutet, daß der Patient schon einige Wochen ohne antibiotische Behandlung ist. Abb. 8 zeigt das Ergebnis unserer Untersuchungen.

29 % der Monokulturen unter Therapie enthalten nichtsignifikante Keimzahlen, bei Monokulturen ohne Therapie sind es nur 19 %. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant. Diese Tatsache ist damit zu erklären, daß durch die Therapie zwar die Keimzahl vermindert wird, die Infektion aber keineswegs beseitigt ist. Die Absetzung des Medikamentes ermöglicht eine erneute Vermehrung der Erreger. Drei Tage reichen aber nicht aus, um eine signifikante Keimzahl zu erhalten. Deshalb darf man einen nichtsignifikanten Keimzahlbefund unter Therapie nicht als bedeutungslos abtun, sondern man muß bedenken, daß gerade eine nichtsignifikante Keimzahl der einzige Hinweis auf das Fortbestehen einer Infektion sein kann ($z = -3,8$).

J. Beispiele für das Auftreten von nichtsignifikanten Keimzahlen, dargestellt anhand von drei Fällen.

1. Ein zwölfjähriges Mädchen mit chronischer HWI zeigt drei verschiedene Erregerspezies (Abb. 9). Ein beträchtlicher Teil der Keimzahlen befindet sich unterhalb der Signifikanzgrenze. Sie sind zum Teil von Pyurie und klinischen Symptomen begleitet. Anhand dieses Beispiels kann man erkennen, wie wichtig der Antikörpertiter für die Diagnose einer Infektion ist. Im Verlauf des Jahres 1968 bestehen hohe AKT für *E. coli* und *Proteus mirabilis*, obwohl fast nur nichtsignifikante Keimzahlen vorkommen.

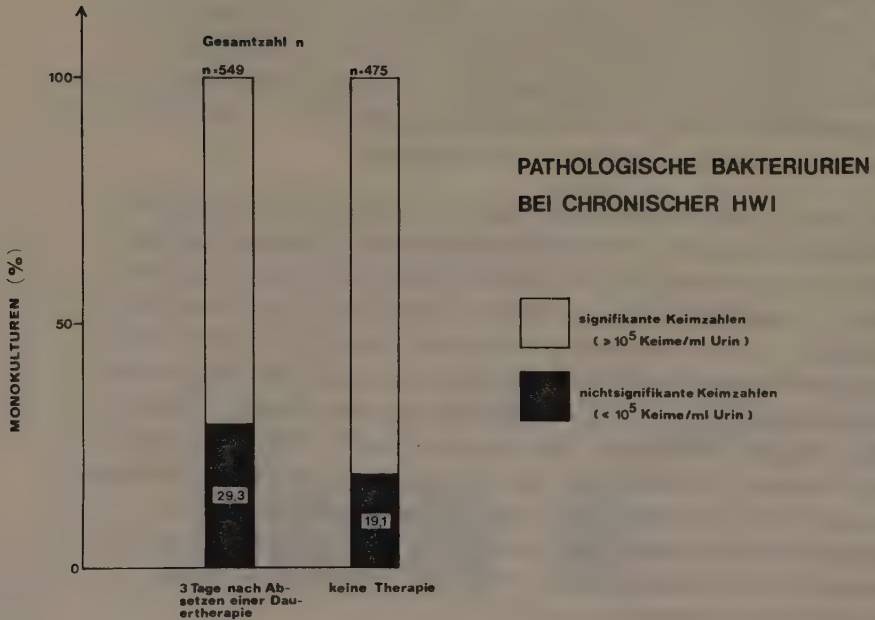


Abb. 8: Verhältnis der nichtsignifikanten zu den signifikanten Keimzahlen ohne Therapie und 3 Tage nach Absetzen der Therapie.

Am 13.10.69 findet man zwar eine niedrige Keimzahl bei Enterokokken, die aber von einem Antikörperanstieg begleitet ist.

- In Abb. 10 ist der Krankheitsverlauf einer 5-jährigen Patientin dargestellt, die nach Heminephrektomie bei Doppelnieren und Doppelureter links eine hauptsächlich nichtsignifikante Bakteriurie mit E. coli zeigt. Auch hier ist ein Titeranstieg zu beobachten. Röntgenologisch wird ein Ureterstumpf festgestellt. Nach operativer Entfernung desselben ist auch die Bakteriurie verschwunden.

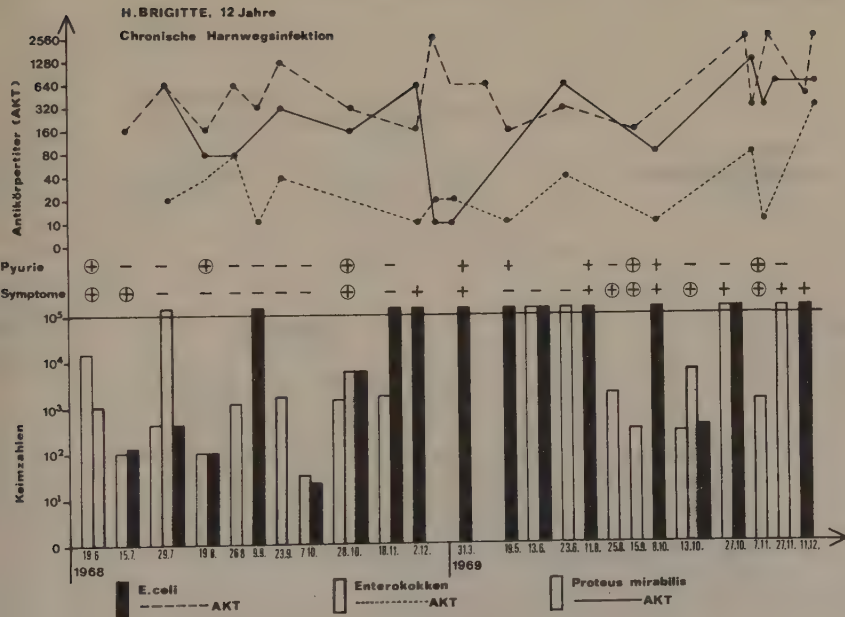


Abb. 9: Beispiel für den Verlauf einer chronischen HWI.

3. In diesem Fall handelt es sich um einen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 4-monatigen Knaben, der mit einer rechtsseitigen Hydronephrose wegen Ureterabgangsstenose und einer kongenitalen hypoplastischen Niere links in Behandlung gekommen ist (Abb. 11). Schon zu Anfang wird die Diagnose einer chronischen Pyelonephritis der linken Niere mittels Probeexcision gestellt. Im Laufe von drei Jahren zeigen sich immer wieder nichtsignifikante Keimzahlen von *Candida albicans*. Die Operation der rechtsseitigen Hydronephrose, die von einer Infektion mit anderen Erregern, die wir hier aber vernachlässigen wollen, begleitet ist, hat keinen Einfluß auf das Vorhandensein von *Candida*.

Erst nach der linksseitigen Nephrektomie sind keine Keime mehr vorhanden. Die histologische Untersuchung des Organs bestätigt eine massive Candida-Pyelonephritis.

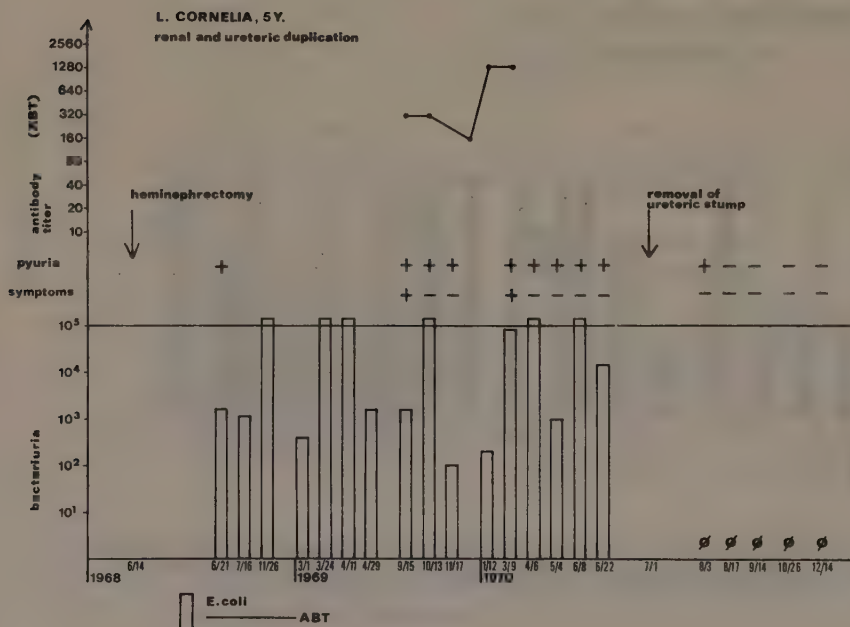


Abb. 10: Verlauf einer Harnwegsinfektion bei Ureterstumpf, nach: Daschner, F., M. Grau et al. (37).

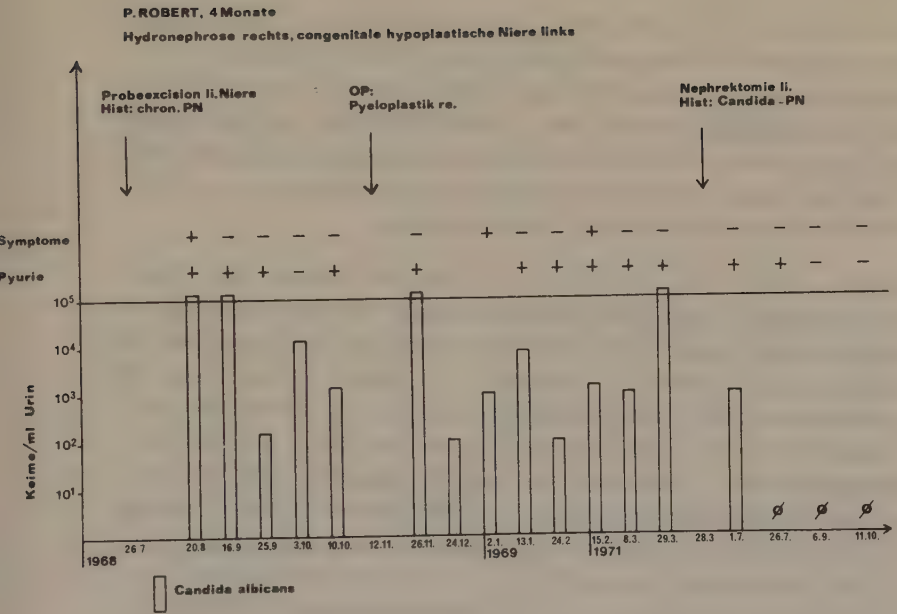


Abb. 11: Verlauf einer Candidainfektion bei einer hypoplastischen Niere.

IV. Diskussion

Schon von vielen Autoren wurden die Schwierigkeiten der Diagnose einer chronischen Pyelonephritis beschrieben, zumal diese in vielen Fällen einen symptomarmen Verlauf zeigt (17).

Als erster bezeichnete Kass, wie schon erwähnt, eine Keimzahl von mehr als 10^5 Keimen/ml als signifikante Keimzahl (9). Diese kommt in seinen Untersuchungen bei 95 % der Patienten mit Harnwegsinfektionen vor. Es wurden aber auch nichtsignifikante Keimzahlen bei klinisch manifester Harnwegsinfektion gefunden. Dies kann darauf zurückzuführen sein, daß diese HWI nicht bakteriell bedingt waren.

Monzon et al. (21) berichtet von zwei Patienten, die früher signifikante Keimzahlen gezeigt hatten, bei der späteren Untersuchung aber nicht signifikante Keimzahlen zeigten, begleitet von klinischen Symptomen. In einer Untersuchung von Saccharow et al. (30) werden drei Patienten mit chronisch rezidivierender Harnwegsinfektion beschrieben, die bei der suprapubischen Blasenpunktion 50-400 Keime/ml zeigten, im entsprechenden Mittelstrahlurin 1600-3720 Keime/ml. Stamey (33) findet in infizierten Blasenpunktionsurinen von Frauen in 6 % Keimzahlen von $1-10^2$ /ml, in 9 % von 10^2-10^3 /ml, in 7 % von 10^3-10^4 /ml und in 12 % Keimzahlen von 10^4-10^5 /ml. Bei Goldberg (4) enthalten 45 % der Blasenpunktionsurine nichtsignifikante Keimzahlen und Fairley (3) beschreibt Mittelstrahlurine mit Keimzahlen von 10^4 Keimen/ml, bei denen der entsprechende Blasenpunktionsurin ebenfalls Bakterien aufweist. Sowohl Jackson et al. (8) als auch Marple (19) berichten, daß eine Niereninfektion auch bei bedeutungsloser oder sogar ohne Nachweis einer Bakteriurie vorliegen kann. Auf das Vorhandensein einer Infektion wird durch andere, bei den Patienten bekannte, Symptome geschlossen.

Die in dieser Arbeit angewandte Methode der Mittelstrahluriningewinnung bietet die Möglichkeit einer Kontamination, die die Keimzahl verfälschen kann. So wurden nur Monokulturen ausgewertet, weil bei diesen die Entscheidung, ob es sich um Infektion oder Kontamination handelt, leichter getroffen werden kann; zweitens wurden nur solche nichtsig-

nifikanten Keimzahlen als pathologisch angesprochen, die von Kriterien begleitet waren, die das Vorhandensein einer Infektion bestätigten.

Eine Zahl von mehr als 50 Leukozyten/mm³ wird als pathologisch angesehen (23,34). Klinische Symptome, die auf eine Harnwegsinfektion hinweisen, sind ein weiteres Beweismittel. Über den Wert der Antikörpertiterbestimmung bei chronischer PN wird bei Mantel et al. berichtet (18).

Das Auftreten nichtsignifikanter Keimzahlen in zeitlich geringem Abstand zu signifikanten Keimzahlen des gleichen Erregers beobachtete Lüders (16) nach Abschluß der Therapie. Er verwendet dabei das Wort Restbakteriurie. Restbakteriurien werden auch von Zapp in 47 % und Linneweh in 90 % der Fälle beschrieben (35,15). Von Mössner werden konstante Befunde fakultativ pathogener Bakterien selbst in nichtsignifikanten Keimzahlen berücksichtigt (20) und Kunin et al. (13) berichten ähnliches, nämlich daß nichtsignifikante Keimzahlen im Mittelstrahlurin als verwertbar betrachtet werden sollen, wenn gezeigt wird, daß der gleiche Keim persistiert.

Unter Berücksichtigung dieser genannten Kriterien erhält man einen beträchtlichen Anteil an nichtsignifikanten Keimzahlen, die einer Infektion entsprechen (Abb. 1 und 2). In Abb. 4 haben wir gesehen, daß nichtsignifikante Keimzahlen bei Infektion höher sind als bei Kontamination, wobei sich die beiden Gruppen ungefähr bei 10⁴ Keimen/ml überschneiden. Eine nahezu identische Verteilung findet sich in Untersuchung von Lüders (16), sowohl bei Katheterurin, als auch bei sauber aufgefangenem Spontanurin. Vejlsgaard (34) findet Keimzahlen bis 10⁵ bei Harnwegsgesunden, allerdings nicht bei Kindern, was hier besonders interessieren würde, sondern bei Erwachsenen, und bezeichnet dies als Grenze zwischen Kontamination und Infektion, besonders bei Frauen, während er die Grenze bei Männern bei 10⁴ festsetzt. In unseren Untersuchungen sind auch Keimzahlen von unter 10³ Keimen/ml einwandfrei als Infektion erkannt, aber nur bei bekannt chronisch Infizierten und oft nur nach relativ kurzem Absetzen der Therapie. Der Übergang von harmlos zu verdächtig und pathologisch ist also nicht eindeutig festzulegen.

Was die einzelnen Erreger betrifft, so ist in unseren Untersuchungen *E. coli* der dominierende Erreger, besonders in unkomplizierten Fällen, das heißt ohne Obstruktion und nicht postoperativ, worin mit anderen Untersuchern Übereinstimmung besteht (13,28), während andere Keime mehr bei chronischen und kompliziert verlaufenden Infektionen auftreten. Enterokokken kommen erst dann im Harntrakt vor, wenn häufig Infektionen auftreten (21). Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken sind hauptsächlich an Kontamination beteiligt, das heißt, die Signifikanz ist letzten Endes vom Erreger abhängig. Pryles (26) berichtet, daß diese Keime sowohl bei chronischer, als auch bei akuter PN niedere Keimzahlen zeigen. Dies kann damit erklärt werden, daß sich diese Keime im Urin langsamer vermehren als andere Keime (30). Eine andere Ursache von nichtsignifikanten Keimzahlen wird von Goldberg (4) genannt, der mittels der suprapubischen Blasenpunktion festgestellt hat, daß die Keimzahl im Laufe des Tages abnimmt. Er untersuchte dabei sechs Patienten. Bei vier von ihnen sank die Keimzahl unter die Signifikanzgrenze von 10^5 . In unseren Untersuchungen (Tab. 4) trat dies nur bei einem von neun Patienten auf, wobei Mittelstrahlurin verwendet wurde. Eine Abnahme der Keimzahl im Laufe des Tages kann dadurch bedingt sein, daß die Keime im ersten Morgenurin eine lange Verweildauer in der Blase haben, wodurch ihnen die Möglichkeit gegeben ist, sich zu vermehren (17). Über ähnliche Untersuchungen berichten Monzon et al. (21), in deren Untersuchungen im Nierenbeckenurin mehr als 10^3 Keime/ml gefunden wurden, in der Blase aber mehr als 10^5 . Tritt also bei unseren Untersuchungen eine nichtsignifikante Keimzahl auf, so ist zu beachten, daß diese zu einem früheren Zeitpunkt hätte signifikant sein können. Eine frühere Uringewinnung ist aber nach den in der Methodik genannten Gründen nicht möglich. Zu dem höheren Anteil an Kontaminationen bei Mädchen (Abb. 3) ist zu sagen, daß dies darauf beruht, daß die anatomische Beschaffenheit des weiblichen Genitale leichter eine Kontamination ermöglicht. Auch ein Reflux in die Vagina wird dafür verantwortlich gemacht, besonders bei Vaginitis mit Fluor (23). Eine wichtige Rolle als Ursache einer Harnwegsinfektion spielen

Obstruktionen, besonders bei Knaben. Insgesamt gesehen hat eine Obstruktion der Harnwege keinen Einfluß auf das Auftreten von nichtsignifikanten Keimzahlen. Dabei bleibt offen, inwieweit die Keimzahl von der Art der Obstruktion abhängt. Eine weitere Ursache für nichtsignifikante Keimzahlen wird in der antibakteriellen Therapie gesehen (17). Anhand unserer Untersuchungen kann dies bestätigt werden (Abb. 8). Das Vorhandensein eines Antibiotikums im Urin verhindert zwar die Vermehrung der Bakterien, kann sie aber nicht immer völlig beseitigen. Drei Tage sind ein zu kurzes Intervall, daß sie sich zu einer signifikanten Zahl vermehren könnten. Bei diesem Ergebnis muß man bedenken, daß die Therapie von den Patienten nicht immer sorgfältig durchgeführt wird, was eine Erhöhung der Keimzahl und Häufung der Rezidive bewirken kann. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeit von Kölling (12) hingewiesen.

Von großem klinischem Interesse ist die umstrittene Frage der Korrelation zwischen den Keimzahlen und der Leukozyturie, die naturgemäß auch von Bedeutung bei den nichtsignifikanten Keimzahlen sein muß. Meist sind signifikante Keimzahlen von hohen Leukozytenzahlen begleitet (Abb. 5). Dies ist erklärlich, denn eine verstärkte Leukozyturie ist ein Zeichen dafür, daß der Körper auf die Infektion reagiert. Naturgemäß kann das Ausmaß einer Leukozyturie etwas über den Schweregrad der Infektion aussagen. Bei signifikanter Bakteriurie ist ein beträchtlicher Teil der Urine von normaler Leukozyturie begleitet. Es stellt sich deshalb die Frage, ob unsere als pathologisch oder verdächtig geltenden Grenzwerte der Leukozytenzahlen berechtigt sind. Pryles (27) setzt als Grenze zwischen harmloser und pathologischer Leukozyturie eine Zahl von 10 Leukozyten/mm³ fest. Er bemerkt aber, daß ihm bei alleiniger Anwendung dieser Zahl 40 % der Patienten mit signifikanter Bacteriurie der Diagnose entgehen würden. Olbing stellte genauere Untersuchungen an, wobei er Alter und Geschlecht der Kinder berücksichtigte (23): Als normal gelten bei Knaben bis zu zwei Jahren und Mädchen weniger als 15 Leukozyten/mm³, als verdächtig 15-50 Leukozyten/mm³, bei Knaben von drei bis vierzehn Jahren 5-10 Leukozyten/mm³. Als pathologisch gelten bei Knaben bis zu zwei Jahren und Mädchen mehr als 50 Leukozyten/mm³ und bei Knaben von drei

bis vierzehn Jahren mehr als 10 Leukozyten/mm³. Auch hier wird gezeigt, daß bei Mädchen die Möglichkeit einer Kontamination erheblich größer ist als bei Knaben.

Unseres Erachtens haben aber diese strengen Kriterien von Pryles und Olbing für die Beurteilung der Harnwegsinfektion keinen praktischen Wert. Würde man in unserem Falle auch noch die verdächtige Zahl von 20-50 Leukozyten/mm³ als pathologisch werten, so brächte dies keinen entscheidenden Informationszuwachs, wie man in Abb. 5 sieht.

Erst die gemeinsame Auswertung von Leukozytenzahl und Keimart ergibt ein erheblich zuverlässigeres Bild. So herrscht zum Beispiel bei *Ps. aeruginosa* auch bei nichtsignifikanter Keimzahl zu über 50 % eine massive Pyurie vor. Umgekehrt ist es bei *E. coli* und anderen, wo bis zu 3/4 der Infektionen mit nichtsignifikanten Keimzahlen ohne Leukozyturie ablaufen. Durch die eminente Abhängigkeit der Leukozytenzahl von der jeweiligen Erregerspezies ist also erst eine kritische Beurteilung der Leukozyten im Urin als Parameter der Infektion möglich.

Abgesehen von dieser erforderlichen Korrelation zwischen Leukozytenzahl und Keimzahl sollte bei der chronischen HWI im Kindesalter, die zeitweilig oder auch dauernd unter Behandlung steht, nie vergessen werden, daß auch die sogenannten nichtsignifikanten Keimzahlen in die Bewertung des Krankheitsverlaufs einbezogen werden müssen. Diese beiden grundsätzlichen Fakten konnten unter Einschränkungen in vorliegenden der Arbeit demonstriert werden.

V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Relevanz verschiedener Parameter bei der Bewertung der chronischen HWI nachgegangen. Zur Untersuchung wurden 238 Kinder aller Altersstufen mit chronischer Pyelonephritis herangezogen, bei denen Mittelstrahlurin gewonnen wurde. Dieser wurde mikroskopisch auf Leukozyten und Erythrozyten untersucht, ferner wurden Kulturen angelegt und die Keimzahl bestimmt, wobei mehr als 10^5 Keime/ml als signifikante und weniger als 10^5 Keime/ml als nichtsignifikante Keimzahlen galten. Klinische Symptome, Antikörpertiter und röntgenologisch erkennbare Anomalien wurden ebenfalls berücksichtigt.

Die nichtsignifikanten Keimzahlen, und zwar speziell die Monokulturen, wurden unterteilt in solche, die durch Infektion, und solche, die durch Kontamination entstanden sind. Zur Erkennung einer Infektion wurden folgende Kriterien berücksichtigt: 1. Eine Leukozytenzahl von mehr als 50 Leukozyten/mm³. 2. Klinische Symptome, die für eine Harnwegsinfektion sprechen. 3. Anstieg des homologen Antikörpertiters. 4. Auftreten der nichtsignifikanten Keimzahl in einem Abstand von nicht mehr als drei Wochen vor oder nach einer signifikanten Keimzahl des gleichen Erregers.

Es zeigte sich z.B., daß 25 % (bei Enterokokken) - 83 % (bei *Pseudomonas aeruginosa*) der Monokulturen mit $\leq 10^5$ Keimen/ml bereits als Zeichen einer Infektion gewertet werden können.

Eine besonders hohe Infektionsrate zeigen nichtsignifikante Keimzahlen von *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans*, während Staphylokokken, Enterokokken und ganz besonders Streptokokken in erster Linie als Kontamination zu betrachten sein dürften.

Bei Mädchen ist der Anteil an Kontaminationen gegenüber Knaben um 20,1 % signifikant erhöht.

Die Häufigkeit von Infektionen steigt mit der Höhe der Keimzahl an, aber bei niedrigen Keimzahlen wie $1-10^3$ Keimen/ml zeigen etwa 1/4 und bei allen nichtsignifikanten Keimzahlen zusammen sogar 46 % eine Infektion an. Die Ursache für nichtsignifikante Keimzahlen sind zum Teil in der Therapie zu suchen, unter der der Anteil an nichtsignifikanten Keimzahlen um circa 10 % erhöht ist, wobei die konsequente Durchführung der Therapie zu berücksichtigen ist.

Erstaunlicherweise haben in unserem Krankengut Obstruktionen im Bereich der Harnwege keinen Einfluß auf die Höhe der Keimzahl.

Der Anteil sowohl der signifikanten als auch der nichtsignifikanten Keimzahlen beträgt 46 - 50 %. Nichtsignifikante Keimzahlen mit klinischen Symptomen müssen auf jeden Fall als pathologisch angesehen werden.

Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen Keimzahlen und Leukozyturie, so zeigt sich, daß allgemein zwar hohe Keimzahlen von massiver Leukozyturie begleitet sind, was ein Zeichen dafür ist, daß der Körper auf die Infektion reagiert, daß bei signifikanten Keimzahlen aber auch normale Leukozytenzahlen vorkommen. Ferner konnte gezeigt werden, daß das Auftreten von Leukozyten bei verschiedenen Erregerspezies artgebunden ist und im allgemeinen von verschiedenen Keimzahlhöhen abhängt. Eine Beurteilung der Schwere des Krankheitsbildes ist daher nur unter Berücksichtigung der Erregerspezies und dieser Relationen möglich.

Dies gilt ganz besonders für die nichtsignifikanten Keimzahlen, die bei chronischer Pyelonephritis auf jeden Fall näher untersucht werden müssen.

VI. Literatur

1. Bugbee, H.G. and Wollstein, M.: Surgical pathology of urinary tract in infants based on a review of 4903 necropsies. J.A.M.A. 83: 1887 (1924).
2. Butler, A.M. and Lanman, T.H.: Examination of the child with chronic pyelonephritis. New Eng. J. Med. 217: 2251 (1937).
3. Fairley, K.F., Carson, N.E., Gutch, R.C., Leighton, P., Grounds, A.D., Laird, E.C., McCallum, P.H.G., Sleeman, R.L.: Site of infection in acute urinary-tract-infection in general practice. The Lancet 18: 615 (1971).
4. Goldberg, L.M., Vosti, K.L., Rantz, L.A.: Microflora of the urinary tract examined by voided and aspirated urine culture. In Kass, E.H. (ed): Progress in Pyelonephritis, F.A. Davis Co., Philadelphia 1963.
5. Guze, L.B., and Beeson, P.B.: Observations on the reliability and safety of bladder catheterisation for the bacteriologic study of the urine. New Eng. J. Med. 255: 474 (1957).
6. Haseloff, O.W. und Hoffmann, H.J.: Kleines Lehrbuch der Statistik. De Gruyter-Verlag, Berlin (1970).
7. Höffler, D.A. Opitz und K. Schaefer: Die suprapubische Blasenpunktion als Methode zur sterilen Harngewinnung. Schweiz. Med. Wochenschr. 21: 782 (1968).
8. Jackson, G.G., Poirier, K.P., Griebble, H.G.: Concepts of pyelonephritis: Experience with renal biopsies and long-term clinical observations. Ann. intern. Med. 47: 1165 (1957).
9. Kass, E.H.: Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract. Am. J. Med. 18: 764 (1955).
10. Kass, E.H.: Asymptomatic infections of the urinary tract. Tr. A. Am. Physicians 69: 59 (1956).

11. Kass, E.H.: Bacteriuria and diagnosis of infections of the urinary tract. Arch. Int. Med. 100: 709 (1957).
12. Kölling, A.: Untersuchungen über das Einnahmeverhalten von Patienten mit PN unter Dauertherapie.
Diss. in Vorbereitung.
13. Kunin, C.M., Deutscher, R. and Paquin, A.Jr.: Urinary-tract-infection in school children: An epidemiologic, clinical and laboratory study. Medicine 43: 91 (1964).
14. Lind, H.E., Trafton, H.M. and M. Carreira-Branco: Qualitative and quantitative bacteriological data: A reliable guide to the selection of candidates for and response to antibiotic therapy in urinary-tract-infections. In Antibiotics Annual 1958/59 ed. by H. Welch and F. Marti-Ibanez. Medical Encyclopedia, Inc., New York (1959).
15. Linneweh, F.: Zur Klinik der Harnwegsinfektionen. Dtsch. med. Wschr. 82: 369 (1957).
16. Lüders, D.: Die Bedeutung der quantitativen bakteriologischen Urinuntersuchung für die Diagnose von kindlichen Harnwegsinfektionen. Mschr. Kinderheilk. 109: 526 (1961).
17. Lüders, D.: Bakteriologische Diagnostik. In: Losse, H., Kienitz, M.: Die Pyelonephritis, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966.
18. Mantel, K., W. Marget, F. Daschner: Harnwegsinfektionen ohne Harnbefunde. Mschr. Kinderheilk. 118: 324 (1970).
19. Marple, C.D.: The frequency and character of urinary-tract-infections in an unselected group of women. Ann. Int. Med. 14: 2220 (1941).
20. Mössner, G., A. Gaca, A. Thelen, I. Schirmeister und H. Maurer: Grundlagen für eine gezielte Chemotherapie der Pyelonephritis. Der Urologe 8: 2 (1969).
21. Monzon, O.T., Armstrong, D., Pion, R.I., Deigh, R. and Hewitt, W.L.: Bacteriuria during pregnancy. Am. J. Obst. and Gynec. 85: 511 (1963).

22. Neter, E., Bertram, L.F., Zak, D.A., Murdock, M.R., Arbesman, C.E.: Studies on agglutination and hemolysis by *Escherichia coli* antisera. *J. exp. Med.* 96: 1 (1952).
23. Olbing, H.: Harnwegsinfektion und Harnbefund bei Kindern. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1969.
24. Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Arbeitskreis "Probleme der Pyelonephritis". Protokoll der Arbeitstagung in Stuttgart, 1969, S. 13.
25. Pryles, Ch.V.: The diagnosis of urinary-tract-infection. *Pediatrics* 26: 441 (1960).
26. Pryles, Ch.V.: Percutaneous bladder aspiration and other methods of urine collection for bacteriologic study. *Pediatrics* 36: 128 (1965).
27. Pryles, Ch. V., Eliot, Chr. R.: Pyruria and bacteriuria in infants and children. *Am. J. Dis. Child.* 110: 628 (1965).
28. Riley, H.D., Jr.: Evaluation of a method for detecting and following urinary-tract-infection in females without catheterisation. *J. Lab. Clin. Med.* 52: 840 (1958).
29. Riley, H.D., Jr.: Pyelonephritis in infancy and childhood. *Pediat. Clin. North Am.* 11: 649 (1964).
30. Saccharow, L., Pryles, Ch.V.: Further experience with the use of percutaneous suprapubic aspiration of the urinary bladder. *Pediatrics* 43: 1018 (1969).
31. Sanford, J.D.: Inapparent pyelonephritis - the missing link? *J. A. M. A.* 169: 1711 (1959).
32. Smellie, J.M., Hodson, C.J., Edwards, D., Normand, J.C.S.: Clinical and radiological features of urinary infection in childhood. *Brit. med. J.* 1964/II, p. 1222.
33. Stamey, T.A., Govan, D.E., and Palmer, J.M.: The localisation and treatment of urinary-tract-infection; the role of bacterial urine levels as opposed to serum levels. *Medicine* 44: 1 (1965).

34. Vejlsgaard, R.: Quantitative bacterial culture of urine (Limit between contamination and significant bacteriuria) in Kass, E.H.(ed): Progress in Pyelonephritis, F.A. Davis, Co., Philadelphia, 1965, p. 468.
35. Zapp, E.: Neue Pädiatrische Urologie, Arch. Kinderheilk. 40: 1 (1960).
36. Zollinger, H.U.: Pathologische Anatomie Bd. II, Spezielle Pathologie. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1969.

Nachtrag:

37. Daschner, F., M. Grau, A. Kölling, W. Marget:
Valor de la bacteriuria no significativa en el estudio y tratamiento de las infecciones del aparato urinario en la infancia. In: Infeccion del aparato urinario; Salvat Editores, S.A., Barcelona- Madrid - Bogota, 1974

VII. Lebenslauf

Am 29. April 1949 wurde ich in Freiburg als erstes Kind des damaligen wissenschaftlichen Assistenten an der Universitäts-hautklinik Dr. Erich Grau und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Lutz, geboren. Im Jahre 1954 zogen wir nach Konstanz. Dort trat ich 1955 in die Mädchenvolksschule Kloster Zoffingen ein und wechselte 1959 auf das humanistische Heinrich- Suso- Gymnasium über, an dem ich im Sommer 1967 das Abitur bestand. Nachdem ich eine Zulassung zum Medizinstudium bekommen hatte, begann ich mein Studium in München, wo ich im Sommer 1968 das Vorphysikum und im Sommer 1970 das Physikum ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 erhielt ich von Herrn Professor Dr. W. Marget an der Münchner Universitätskinderklinik das Thema der vorliegenden Arbeit. Nach Famulaturen in Konstanz, München und Münsterlingen/Schweiz beendete ich mein Studium in München im Dezember 1973 mit dem Staatsexamen.

Seit 1. April 1974 bin ich im Städt. Krankenhaus München- Neuperlach als Medizinalassistentin beschäftigt.

